

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌生検技術の進歩と検体採取方法の工夫

古瀬秀明¹・松元祐司^{1,2}

Advances in Lung Cancer Biopsy Techniques and Specimen Collection Methods

Hideaki Furuse¹; Yuji Matsumoto^{1,2}

¹Department of Endoscopy, Respiratory Endoscopy Division, ²Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — In most cases, bronchoscopy is the first choice for the diagnosis of lung cancer because of its low rate of complications and low invasiveness compared to other methods. Bronchoscopic procedures can be divided into biopsies for visible airway lesions, endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA), and biopsies for peripheral pulmonary lesions, all of which have different characteristics. In recent years, cryobiopsies have been introduced in many institutions, and their usefulness in lung cancer has been widely reported. In the recent treatment of lung cancer, there have been many cases that require a molecular analysis and the evaluation of cancer immunity by immunostaining. Therefore, it is indispensable to obtain high-quality specimens in clinical practice. We herein review the advances in bronchoscopic techniques for lung cancer and describe some of the techniques available in clinical practice.

(JLCC. 2021;61:924-931)

KEY WORDS — Bronchoscopy, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA), Cryobiopsy, Next generation sequencing (NGS), Rebiopsy

Corresponding author: Yuji Matsumoto.

要旨 — 気管支・肺病変に対する気管支鏡による診断・検体採取は、他の生検手技と比べて侵襲や合併症が少ないことから、第一選択となることが多い。気管支鏡による生検は、気道病変に対する直視下生検、超音波気管支鏡ガイド下吸引針生検(EBUS-TBNA)、末梢肺病変に対する経気管支生検に分けられ、それぞれ異なった特徴を有している。さらに最近ではクライオ生検を導入する施設が増えており、肺癌における有用性も多く報告されている。近年の肺癌診療では分子標的薬や免疫チェッ

クポイント阻害薬の進歩により、腫瘍遺伝子の解析や腫瘍免疫応答の評価を必要とする症例が多くなり、大型で良質な検体を採取する能力が求められるようになった。本稿では、これまでの気管支鏡による肺癌の生検技術の進歩から、実臨床に役立つ検体採取時の工夫について概説する。

索引用語 — 気管支鏡, 超音波気管支鏡ガイド下吸引針生検, クライオ生検, 次世代シーケンサー, 再生検

はじめに

気管支鏡検査は1966年に国立がんセンター病院(現・国立がん研究センター中央病院)で池田茂人によって開発された軟性気管支ファイバースコープに起源を有し、¹

肺癌の診断・検体採取に大いに貢献してきた。気管支鏡による生検は、経皮的生検や外科的生検と比べて侵襲や合併症が少ないことから、第一選択となることが多い。²

気管支鏡による生検はその対象や手技の違いから、中枢気道に対する直視下生検、主に縦隔・肺門病変に対す

国立がん研究センター中央病院 ¹内視鏡科(呼吸器), ²呼吸器内科.

論文責任者: 松元祐司.

る超音波気管支鏡ガイド下吸引針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA), 末梢肺病変に対する経気管支生検に, 大きく分けられる. 近年では, ラジアル走査型超音波 (radial endobronchial ultrasound : R-EBUS), 仮想気管支ナビゲーション (virtual bronchoscopic navigation : VBN) に加え, クライオ生検といった生検技術の進歩もあり, 本稿ではそれらの詳細について概説する.

気道病変に対する直視下生検

気管支鏡による生検の基本は, 気道病変を直接スコープで観察しながら採取することである (いわゆる直視下生検). 生検可能な病変は直視できる病変に限られるが, スコープの構造や基本操作の理解が特に重要な手技である. まず, スコープの構造上, 吸引兼鉗子口は3時方向に存在するため, 必然的にデバイスを挿入すると画面の右方向に向かいやすく, 視野の左方向の病変を生検する場合には適宜スコープの回転操作を行う必要がある. それでも視野の確保が難しい症例では, スコープを上下反転させることで鉗子口と病変の方向を合わせることが可能となる. 同様に分泌物や血液などを吸引する際も, 対象物を3時方向に合わせることを常に意識する. 特に左主気管支では, 通常の視野では液体が画面上の9時方向に貯留しやすいため, スコープを反転させた状態で吸引を行うと効率的である. 鉗子による生検時には, 病変に対してデバイスがなるべく直線的になる方向にスコープを操作し, 鉗子を押し当てる. その際, 予めスコープのすぐ前で鉗子を開いた状態で, スコープごと病変に押し当てると, 鉗子の力が病変に伝わりやすい.

気道病変に対しては, 鉗子生検の他にクライオ生検も有用である. プロープの周囲を全周性に凍結することから, 鉗子での生検が難しい接線方向の病変に対しても有効な生検が可能である. 気道狭窄を伴う場合は, 大型の検体採取能を活かしてデバルキングも兼ねられる. Hetzelらは気道病変に対して鉗子生検とのランダム化比較試験を行い, 診断率は95.0%対85.1% ($p < 0.001$) と, クライオ生検群が有意に良好であった.³ この研究で特筆すべきは, 重篤な出血の合併率に両群で差がなかった点であり, 出血のリスクを増やすことなく大型で良質な検体を採取できる.

縦隔・肺門病変に対する EBUS-TBNA

EBUS-TBNA はスコープの先端にコンベックス型の超音波プロープを備えた斜視鏡を用いて, 気道外の病変を超音波で観察しながら吸引針生検を行う手技である. 気管や中枢の気管支に接するリンパ節や, 縦隔および肺病変が対象となる. リアルタイムガイド下に生検可能な

特徴から, その診断率は後述する末梢肺病変に対する経気管支生検よりも概して高く,⁴ 双方の生検が可能な症例の多くでは, EBUS-TBNA による生検を優先することが合理的である. EBUS-TBNA で採取される検体は吸引針生検検体であり, 原則は細胞診として扱われるが, コアとなる糸状の検体はセルブロックとして, 組織診による評価も可能である.

近年, 進行期の非小細胞癌症例では, 治療方針の決定のため次世代シーケンサーによる腫瘍遺伝子の解析 (next generation sequencing : NGS) や programmed death-ligand 1 (PD-L1) 染色による腫瘍免疫応答の評価の重要性が増している. EBUS-TBNA で採取された検体がこれらに適しているかは議論の余地があるが, 既報では NGS の種類によっても差があるものの, EBUS-TBNA 検体による成功率は86~98%と高い.⁵ 当院からは, EBUS-TBNA 検体による Oncomine™ Dx Target Test の成功率は92%と報告している.⁶ PD-L1 染色については, PerrottaらはEBUS-TBNA 検体による22C3抗体を用いた tumor proportion score (TPS) 評価の成功率は94.7%と報告している.⁷ また, 外科的生検標本と比較した研究では, TPSが1%以上と50%以上の一致率はそれぞれ87%と82%であった.⁸ これらの結果を総合すると, EBUS-TBNA による検体でも実臨床では十分に運用可能であり, アプローチ可能な病変に対しては, EBUS-TBNA による診断・検体採取を積極的に活用すべきである.

しかしながら, 上記の評価に耐えうる良質な検体採取を安定して行うためには, 検体採取時の工夫も重要となる. 使用可能な針のサイズは複数あるが, 21 G と 22 G では診断率や検体の量に差がない一方, 21 G では血液混入が増えることが知られている.⁹ 現時点では19 G による有効性も確立していないため, エビデンスが豊富な22 G の使用を基本とする. ただし, アプローチの際にスコープの強い屈曲が必要な#4L や上葉の#12 などの領域では, 22 G では穿刺が困難なことがあり, 適宜25 G の使用を考慮するとよい. なお22 G と25 G では, 診断率に差がないことが示されている.¹⁰

効率よく検体を採取するためには, 穿刺針を多くの面で長い距離を素早くストロークする. EBUS-TBNA の特性上, 針は超音波画面の右上方から左下方に向かって進むため, 可能な限り病変の右端かつ最大割面を描出して穿刺することで, 最も長い距離を穿刺することが可能となる (Figure 1). ACCP ガイドラインでは1回の穿刺当たりのストローク数は通常5~15回程度と記載されているが,⁹ 経験的に少ないストローク数では検体採取が不十分となることが多いため, 当科では30回以上ストロークすることが多い. 壊死を伴う病変が疑われる場合は,

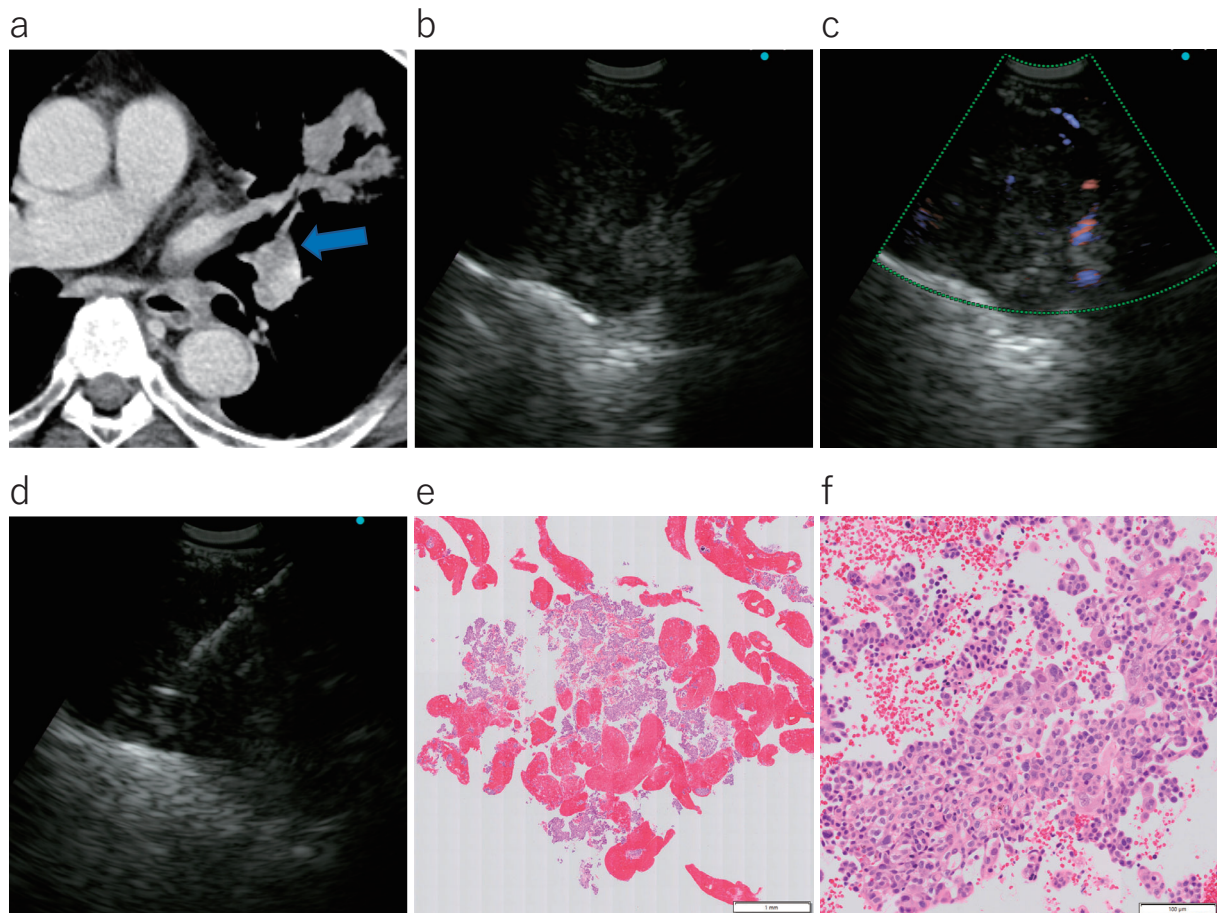


Figure 1. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA). **a)** Chest CT showed an enlarged lymph node in the left hilum (arrow). **b)** The lesion was illustrated as a round and heterogeneous mass with a distinct margin by convex EBUS. **c)** The Doppler mode indicated a few punctate instances of blood flow inside the lesion. **d)** Needle aspiration was performed using a 22-gauge needle. **e)** The histological findings revealed that the tumor cells were collected as a filamentous specimen mixed with blood cells. **f)** The magnified image proved the lesion to be an adenocarcinoma with tumor cells forming glandular structures. The Oncomine™ Dx Target Test revealed a *BRAF* V600E mutation in the specimen.

ドップラーモードを用いてなるべく血流が残っている部位を見極めるとともに、病変の辺縁からの採取を心がける。超音波所見のみならず、造影CT上の造影効果や¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)上のFDG集積亢進も、穿刺部位の選定に役立つ。また、病変の血流が多すぎると検体への血液混入が目立ち、腫瘍細胞含有率が低くなりがちである。これに対処するためには、針の吸引圧を減らすことや、吸引シリンジを用いずにスタイレットを少しずつ引きながらストロークする方法 (slow-pull法) が有用である。さらに迅速細胞診が可能な施設であれば、腫瘍細胞が採取できているかの判定に加え、血液混入や壊死の程度も評価でき、NGSやPD-L1発現の評価に耐えうる検体かを、ある程度予測することができる。

末梢肺病変に対する経気管支生検

前述した気道病変に対する直視下生検やEBUS-TBNAによる診断・検体採取が困難な末梢肺病変に対しては、X線透視を併用した経気管支生検の適応となる。しかし、従来のX線透視のみを用いた気管支鏡による生検では、病変の立体的な位置関係の把握の難しさから生検器具が病変に到達したかの評価が不確実であり、診断率は不十分であった。2007年のACCPガイドラインでは、2 cm以上の末梢肺病変に対する経気管支生検の診断率は63%、2 cm未満の場合は34%と報告されている。¹¹

2004年にKurimotoらはR-EBUSにガイドシースを併用し、超音波で病変に到達したことを確認した位置で生検を行う手技 (EBUS using a guide sheath: EBUS-

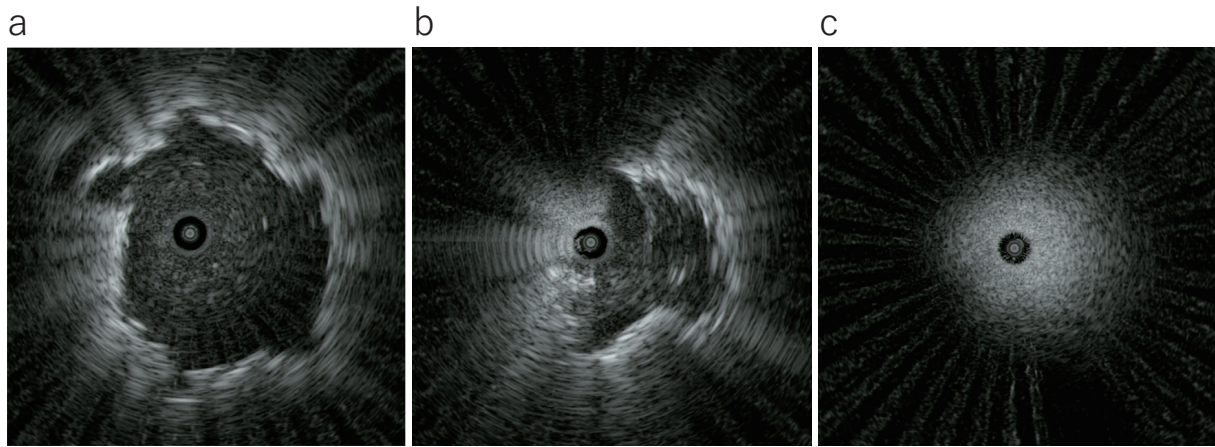


Figure 2. Representative R-EBUS images. Radial EBUS findings inside the lesion (**a**: within), adjacent to the lesion (**b**: adjacent to), and outside the lesion (**c**: invisible).

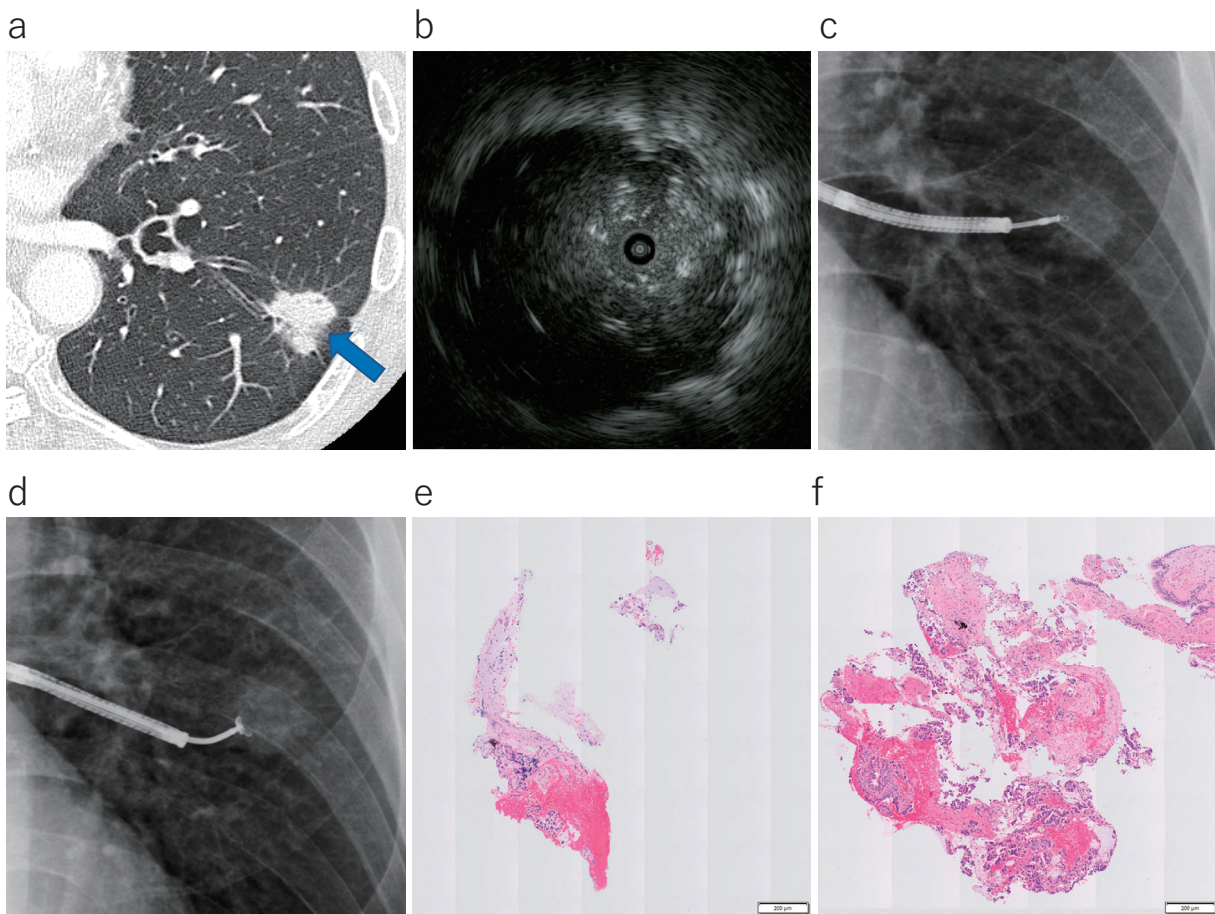


Figure 3. Differences in specimen size between small and regular diameter forceps. **a**) Chest CT showed a 23.5-mm partly solid nodule (arrow) in the left lower lobe. **b**) At the location where R-EBUS showed within the lesion, **c**) and a biopsy was performed using a 1.5-mm small forceps through a guide sheath. **d**) The guide sheath was then removed, and an additional biopsy was performed using 1.9-mm regular forceps. **e**) Compared to the specimen collected by the small forceps (1.3×0.5 mm), **f**) that collected with regular forceps (2.4×1.5 mm) was obviously larger and contained more tumor cells.

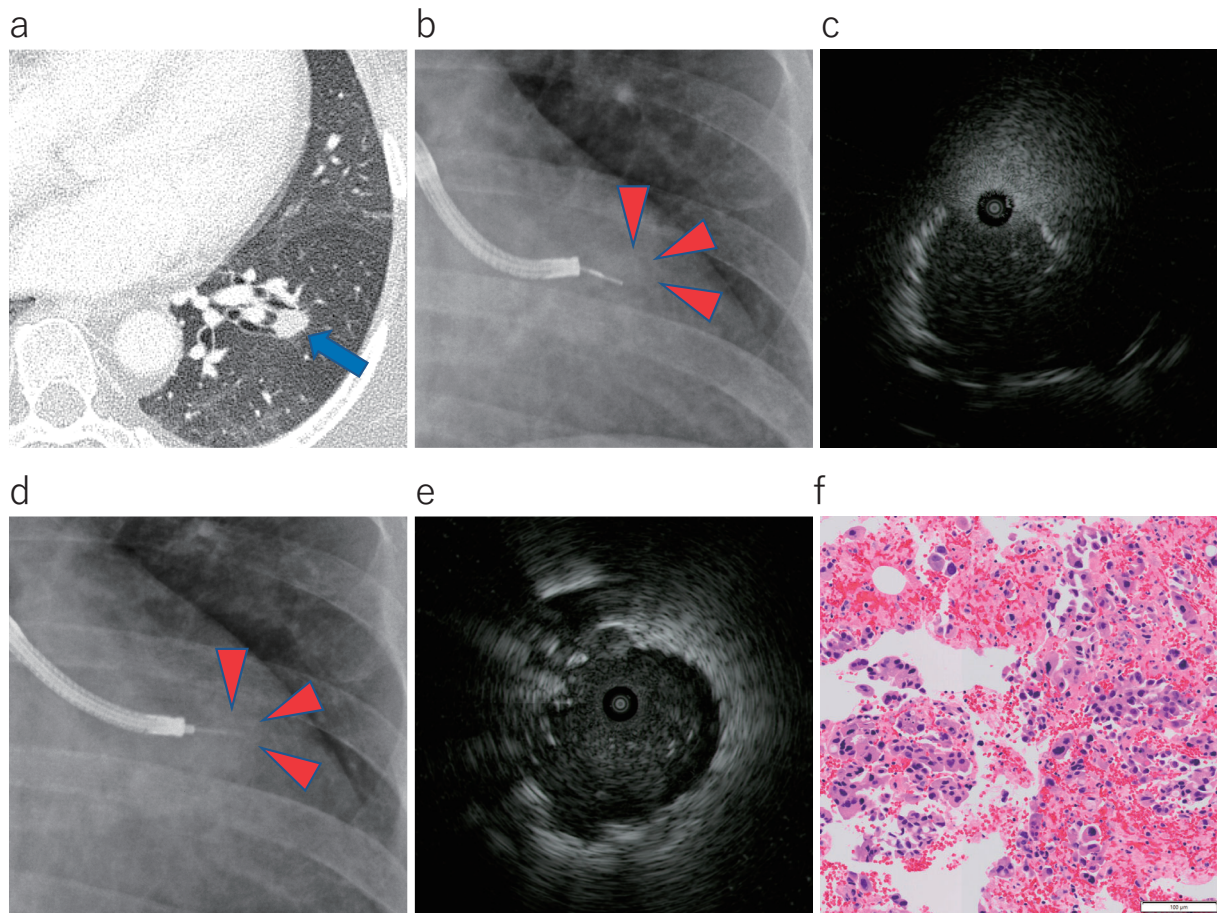


Figure 4. Transbronchial needle aspiration (TBNA) for a peripheral pulmonary lesion. **a)** Chest CT showed a 13.4-mm solid nodule (arrow) in the left lower lobe. **b)** The R-EBUS probe was deviated caudally to the lesion on X-ray fluoroscopy, and **c)** R-EBUS showed adjacent to the lesion (arrowheads indicated the outline of the lesion). **d)** A needle was punctured towards the lesion. **e)** After TBNA, the R-EBUS images changed to within the lesion. **f)** Histological findings proved the lesion to be an adenocarcinoma with tumor cells forming glandular or papillary structures.

GS) を報告した.¹² R-EBUS 所見には病変とデバイスとの位置関係が反映され (Figure 2), その診断率は within の場合は 87% であった一方, adjacent to の場合は 42% であった. EBUS-GS は今日の臨床で広く用いられる手技であるが, within の所見が得られないと診断率が大きく低下することや, 細径のガイドシース (外径 1.95 mm) 併用下で使用できる鉗子径は 1.5 mm と小さく, NGS 解析に必要な検体量の確保が難しいことなどの特性を, よく理解する必要がある (Figure 3).

R-EBUS 所見が adjacent to や invisible の場合には可能な限り within を目指すように気管支を選択するが, 症例によっては病変に直達する気管支が存在しない (bronchus sign 陰性) などの理由で, 不可能なこともある. そのような場合にはガイドシース併用にこだわらず, 通常径鉗子 (1.8~1.9 mm) の使用や, 経気管支吸引針生検 (transbronchial needle aspiration: TBNA) を積極的に

行うべきである. TBNA は病変との間に介在する気管支壁を突き破り, 病変内部に到達可能である. システマティックレビューでも TBNA の診断率は鉗子生検と比較して良好であり, 安全性も問題がないことが示されている.¹³ 実際の TBNA 手技だが, まずは R-EBUS 所見と X 線透視像を参考に気管支と病変との位置関係を想定する. 針の外筒が病変に向くようにスコープを操作し, 針の突出長を考慮した上で穿刺する (Figure 4). 穿刺後は前述の EBUS-TBNA と同様に, 病変内で針を素早くストロークさせる. 針は挿入部がたわむと力が伝わらず検体採取能が落ちるため, スコープはなるべく末梢まで楔入し, 病変に向けての軸が直線的になるよう調整する.

VBN の併用も, R-EBUS 所見の検出率の向上から診断率の向上に有用であり,¹⁴ TBNA を行う際にも, 病変との位置関係を想定するのに役立つ. R-EBUS 併用によるシステマティックレビューでは, 3 cm 以下の末梢小型肺

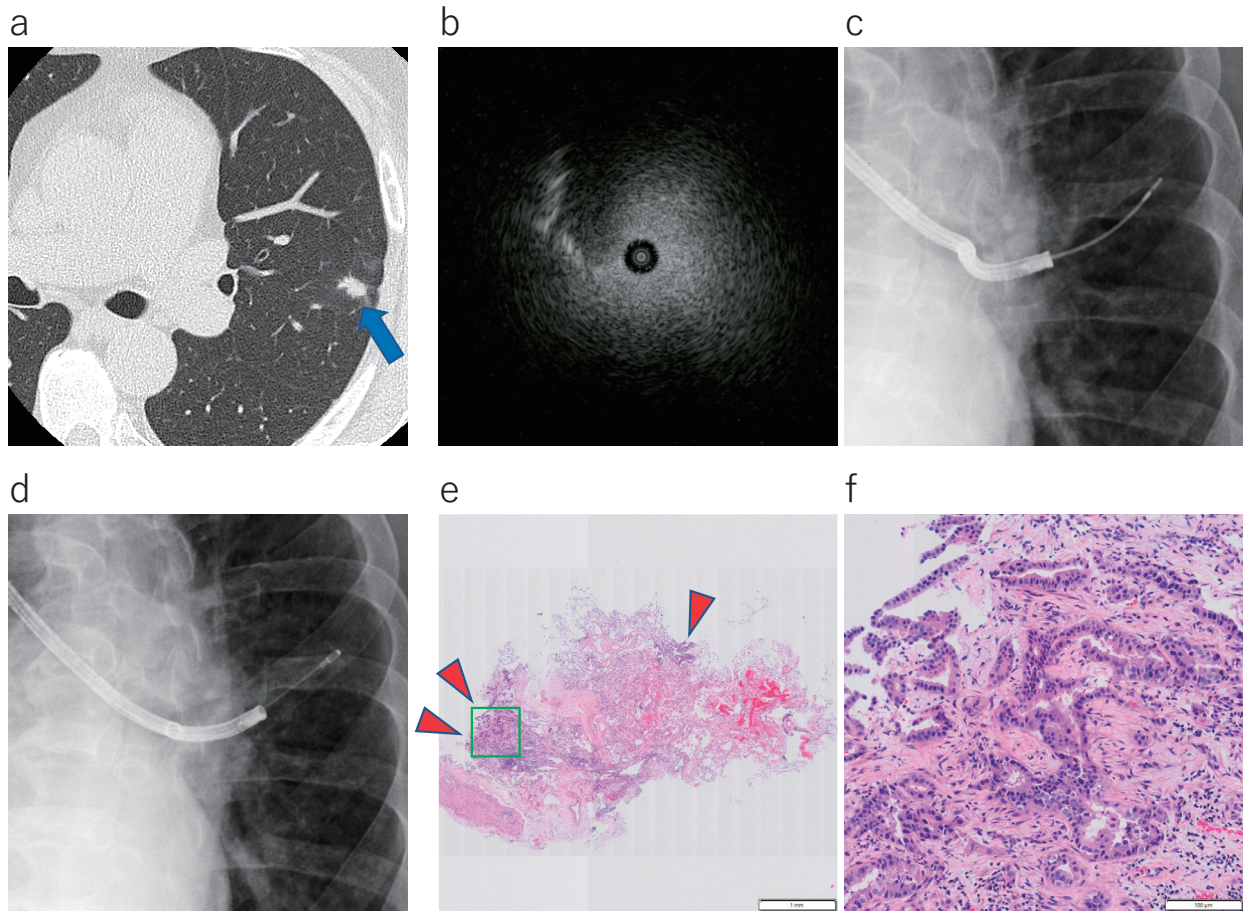


Figure 5. A transbronchial cryobiopsy for a peripheral pulmonary lesion. **a)** Chest CT showed an 11.9-mm solid nodule (arrow) in the left lingula. **b, c)** R-EBUS was located at the margin of the lesion (adjacent to). **d)** A cryoprobe was inserted towards the same location indicated by R-EBUS. **e)** The histological findings revealed small clusters of tumor cells (arrowheads) at the margins of the specimen (6.3×3.4 mm). **f)** The magnified image proved to be an adenocarcinoma with tumor cells forming acinar or papillary structures.

病変に対する診断率は70%程度と報告されているが,¹⁵ 上記の生検手技を効果的に併用することで、さらなる向上が期待される。

末梢肺病変に対するクライオ生検

近年、末梢肺病変に対するクライオ生検の報告が増えている。クライオ生検は鉗子生検と比較して大型で挫滅の少ない検体が採取可能な特徴をもち、以前からびまん性肺疾患に対してその有用性が報告されている。¹⁶ プローブの周囲を全周性に採取可能であり、特に R-EBUS で adjacent to となる末梢肺病変に対して有用性が期待できる (Figure 5)。当科からの報告では、鉗子や吸引針生検後にクライオ生検法を追加した症例の診断率は 89.9% であり、うち 8.6% はクライオ生検検体のみで診断され、この上乗せ効果は R-EBUS で adjacent to となった症例で最も高かった。¹⁷ クライオ生検により診断可能

な病変が増え、得られる大型の検体は腫瘍遺伝子の解析や腫瘍免疫応答の評価にも有用だが、その使用に際して注意すべき点がある。

1つ目は、病変へのクライオプローブの誘導である。多くの症例で 1.9 mm のプローブが用いられてきたが、その剛性から病変への誘導性は良好とは言えない。特に肺尖部や S⁶ などの病変に対しては、強いスコープの屈曲を越える必要があり、プローブの誘導に難渋することが多い。当科ではそのような病変に対し、crawling up technique を用いることでプローブの誘導を行っている。¹⁷ 同テクニックはクライオプローブのみならず、生検鉗子などの他のデバイスが通過困難な際にも応用可能であり、まずはそのような場合に試みるとよい。

2つ目はクライオ生検による合併症の対策であり、特に生検後の気道出血には十分な対策が必要である。びまん性肺疾患に対しては、気管支ブロッカーなどの止血器

具を留置するよう推奨されている。¹⁶ 一方、末梢肺病変に対して止血器具を留置すると、びまん性肺疾患とは異なり限局性の病変にアプローチする必要があるため、クライオプローブの誘導を妨げ得る。よって当科では、手技用とは別に止血用に準備した処置用スコープを、クライオ生検直後に気管チューブを介して生検部位に向けて速やかに楔入する、2スコープ法による止血処置を行っている。¹⁷ 出血量が多い場合は、患側が下になるよう半側臥位にすれば、より安全である。また出血のため視野の確保が困難となっても慌てず、X線透視下にスコープを生検部位へと誘導すればよい。また、すりガラス陰影を主体とする病変などでは出血が多くなりがちであり、そのような症例に対しては、凍結時間を短くすることを検討する。当科の経験では、凍結時間を3秒程度に短くしても、得られる検体の実臨床での運用に問題はない。

最近では、シングルユースタイプで細径化されたクライオプローブが導入された。従来のリユースタイプのものと比較すると非常に柔軟な構造となっており、より幅広い末梢肺病変に対して有用性が期待される。

再生検

肺癌の薬物療法中に腫瘍が再増大した際、その耐性機序を検索する目的で再生検を行うことがある。第1, 2世代 epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) の耐性例における T790M 変異の検出が代表的である。T790M 変異については血液を用いた血漿検査も可能であるが、その感度は腫瘍の組織検体と比べて劣るため、採取可能な症例においては組織検体による検査が推奨されている。¹⁸ 本邦では、第1, 2世代 EGFR-TKI 耐性例の再生検時に62%で気管支鏡検査が選択されており、¹⁹ 再生検においても主要な組織採取法となる。当科で末梢肺病変に対して気管支鏡による再生検を行った症例の診断率は86.8%であり、初回診断の90.8%と比べて有意差がなかった。²⁰ 再生検の場合、治療修飾による線維化や血管増生が加わっており、鉗子での検体採取が困難な症例や易出血性を呈する症例が多くみられる。活動性の腫瘍の存在を示唆する、経時的に増大している病変や、造影CT上の造影効果やFDG-PET上のFDG集積亢進が目立つ病変をなるべく対象とし、硬い病変を貫くためにTBNAによる検体採取も考慮する。

まとめ

近年の肺癌に対する分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の進歩は目覚ましく、肺癌患者の予後改善に大きく貢献している。その反面、患者に適切な治療法を提供するためには腫瘍遺伝子解析や腫瘍免疫応答の評

価が不可欠となっており、そのために必要な良質な検体を十分に確保できないと、適切な肺癌診療の妨げにつながる。検査の際には良悪性の診断のみならず、常に良質な腫瘍検体を採取するという意識付けが重要である。

本稿では主な気管支鏡の生検手技として気道病変に対する直視下生検、縦隔・肺門病変に対するEBUS-TBNA、末梢肺病変に対する経気管支生検を紹介した。各々の特性をよく理解し、今までの生検方法を見直すことで、よりよい検体採取の一助となることを期待したい。また、最近ではクライオ生検の導入が進み、肺癌に対する診断・検体採取においても有用性の報告が増えており、安全性を確保しつつ手技を習熟させることが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. *Keio J Med.* 1968;17:1-16.
2. 肺癌診療ガイドライン 2020年版. 日本肺癌学会; 2020.
3. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J.* 2012;39:685-690.
4. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:282-289.
5. Chaddha U, Hogarth DK, Murgu S. The role of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for programmed death ligand 1 testing and next generation sequencing in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2019;7:351.
6. Takeyasu Y, Yoshida T, Motoi N, Teishikata T, Tanaka M, Matsumoto Y, et al. Feasibility of next-generation sequencing (OncoPrint™ DX Target Test) for the screening of oncogenic mutations in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51:1114-1122.
7. Perrotta F, Nankivell M, Adizie JB, Maqsood U, Elshafi M, Jafri S, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for PD-L1 Testing in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest.* 2020;158:1230-1239.
8. Sakata KK, Midthun DE, Mullon JJ, Kern RM, Nelson DR, Edell ES, et al. Comparison of Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemical Staining Between Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration and Resected Lung Cancer Specimens. *Chest.* 2018; 154:827-837.
9. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149:816-835.

10. Di Felice C, Young B, Matta M. Comparison of specimen adequacy and diagnostic accuracy of a 25-gauge and 22-gauge needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Thorac Dis.* 2019;11:3643-3649.
11. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest. Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(Suppl):131S-148S.
12. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest.* 2004;126:959-965.
13. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini EM, Carlucci P, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016;48:196-204.
14. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, Oizumi S, Moriya H, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax.* 2011;66:1072-1077.
15. Ali MS, Trick W, Mba BI, Mohananey D, Sethi J, Musani AI. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017;22:443-453.
16. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, Colby TV, Ryu JH, Liberman M, et al. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;157:1030-1042.
17. Matsumoto Y, Nakai T, Tanaka M, Imabayashi T, Tsuchida T, Ohe Y. Diagnostic Outcomes and Safety of Cryobiopsy Added to Conventional Sampling Methods: An Observational Study. *Chest.* 2021;160:1890-1901.
18. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き. 第 4.3 版. 日本肺癌学会; 2020.
19. Nosaki K, Satouchi M, Kurata T, Yoshida T, Okamoto I, Katakami N, et al. Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: A retrospective study. *Lung Cancer.* 2016;101:1-8.
20. Tateishi A, Matsumoto Y, Tanaka M, Nakai T, Sasada S, Aoshima M, et al. The utility of transbronchial rebiopsy for peripheral pulmonary lesions in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2020;20:238.